

胎生期から乳仔期におけるマウス Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) 遺伝子発現のエピゲノム制御

橋本貢士¹、袁勲梅²、辻本和峰³、川堀健一³、小川佳宏^{3,4}

1. 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科メタボ先制医療講座、2. 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科臓器代謝ネットワーク講座、3. 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子内分泌代謝学分野、4. AMED、CREST

【背景・目的】

胎生期から乳児期の栄養環境が将来の生活習慣病の易罹患性を規定し得るという DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 仮説が提唱されている。その分子機構として遺伝子発現のエピゲノム制御、なかでも DNA メチル化制御が注目されている。我々は最近、マウス乳仔期において、核内受容体である Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α (PPAR α) の母乳を介した活性化が仔の肝臓の脂肪酸 β 酸化関連遺伝子の DNA 脱メチル化を導き、遺伝子発現が増加することを示した (*Diabetes* 2015)。糖脂質代謝の鍵分子である Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) もまた PPAR α の標的遺伝子である。しかし、その遺伝子発現のエピゲノム制御の有無やエピゲノム変化が長期に維持されるか否かは未だ不明である。本研究では胎仔期から成獣期のマウス肝臓における FGF21 遺伝子発現の DNA メチル化制御機構を明らかにすることを目的とし、またそのエピゲノム変化が長期に維持されるかを検証した。

【対象・方法】

周産期のマウス母獣（野生型）に PPAR α 人工リガンド (Wy) を投与し、生後 2 日、16 日、4 週、14 週齢の産仔 (Wy 群) の肝臓における FGF21 遺伝子プロモーターの DNA メチル化状態、遺伝子発現、血清 FGF21 濃度を解析した。また PPAR α ノックアウト (KO) マウスを用いて同様の解析を行った。

【結果】

乳仔期では Wy 非投与群と比較して、Wy 群において FGF21 遺伝子プロモーターの DNA 脱メチル化が亢進していた。この DNA メチル化状態は成獣期 (14 週齢) まで維持され、Wy 群では FGF21 遺伝子発現と血清 FGF21 濃度の増加が認められた。PPAR α KO マウスでは FGF21 遺伝子プロモーターの DNA 脱メチル化は乳仔期から成獣期を通して認められなかった。

【結論】

FGF21 遺伝子では、胎児期から乳児期における PPAR α 活性化を介した DNA 脱メチル化状態が成人期まで維持される「エピゲノム記憶」が存在する可能性が示唆された。本研究成果は、周産期の母子栄養介入による、将来の生活習慣病に対する「先制医療」の手掛かりとなることが期待される。